17. HIPONATREMIA

Hiponatremia este o tulburare decelată frecvent în ionogramele plasmatice efectuate de rutină în practica spitalicească. Aceasta reflectă o perturbare în mecanismele homeostatice, caracterizată printr-un exces de apă totală în organism în raport cu sodiul total. Incidenţa hiponatremiei printre pacienţii spitalizaţi variază între 15 şi 22 %.

I. Definiţie

Hiponatremia este definită printr-o concentraţie a sodiului plasmatic mai mică de 135 mEq/l; tulburarea devine manifestă clinic la valori sub 130 mEq/l. In majoritatea cazurilor hiponatremia este cauzată de o insuficientă excreţie renală de apă, în prezenţa aportului continuu de apă. Hiponatremia cu hipoosmolalitate plasmatică <280 mOsmol/Kg apă este asociată cu hiperhidratare celulară, ca urmare a deplasării apei din sectorul extracelular spre celule. Dacă hiponatremia se dezvoltă rapid, apar simptome severe cauzate de edemul cerebral (letargie, comă, convulsii). Dacă instalarea se face lent, în câteva zile, pacientul poate fi asimptomatic. Un pacient cu hiponatremie severă simptomatică impune terapie de urgenţă, în timp ce pacientul asimptomatic poate fi tratat gradat.

Hiponatremia şi **hipoosmolalitatea** sunt obişnuit **sinonime**, exceptând următoarele situaţii:

- **hiperproteinemiile importante** (mielom, maladia Waldenstrom) sau marile **hiperlipidemii**.

Normal, volumul de apă plasmatică este 93%, restul fiind ocupat de grăsimi şi proteine. În hiperproteinemii şi hiperlipidemii apa plasmatică este redusă, lipidele şi proteinele ocupând o parte mai importantă din volumul plasmatic (1 ml/1 g proteine). Concentraţia de sodiu în apa plasmatică este nemodificată, dar este redusă dacă este măsurată în volumul total de plasmă. Metodele actuale de deteminare a ionogramelor oferă informaţii reale datorită utilizării electrozilor specifici pentru sodiu.

- **hiponatremia izoosmotică** poate fi produsă prin adiţia în spaţiul extracelular a unui fluid izotonic, dar fără sodiu. Această situaţie se întâlneşte când se folosesc soluţii de spălare cu glicină sau sorbitol în timpul TUR-P (rezecţie transuretrală de prostată).
- **hiperglicemiile instalate brusc şi netratate, sau după administrarea de manitol**. Creşterea osmolalităţii plasmatice indusă de glucoză (5,5 mOsmol/1 g glucoză/l) sau manitol, scoate apa din celule, scăzând concentraţia sodiului plasmatic prin diluţie. Deficienţa relativă de insulină afectează permeabilitatea celulelor musculare la glucoză, astfel că, în diabetul zaharat necontrolat, glucoza se comportă ca un osmol eficace şi atrage apa din celulele musculare producând hiponatremie.

Manual de nefrologie

Prezenţa unei **hipoosmolalităţi semnificative** indică totdeauna un **exces de apă** faţă de solviţi în lichidul extracelular şi **un exces de apă totală** în organism faţă de cantitatea totală de solviţi. În majoritatea cazurilor hiponatremia este asociată cu osmolalitate plasmatică scăzută.

În producerea hiponatremiei sunt implicate trei mecanisme:

- secreţia persistentă de hormon antidiuretic (ADH);
- ingestia continuă, uneori importantă, de apă;
- formarea de urini hipertonice (U/P osmol = 1,5) sau aproape izotonice (U/P=1): aceasta traduce o tulburare în diluţia urinii, rinichiul fiind incapabil să pozitiveze suficient clearance-ul apei libere.

II. Fiziopatologie

Hiponatremia cu hipoosmolalitate determină *hiperhidratare celulară*. Cel mai vulnerabil organ este creierul. Când osmolalitatea extracelulară scade semnificativ, are loc o trecere rapidă, bruscă a apei spre compartimentul celular cu creşterea volumului intracelular producând edem tisular. Edemul intracranian creşte presiunea intracraniană (creierul este închis într-un spaţiu fix) ducând la sindroame neurologice (letargie, stupoare, comă, convulsii şi chiar moarte). Pentru a preveni aceste complicaţii apar fenomene adaptative de reglare volemică. Precoce, în primele 1-3 ore de instalare a hiponatremiei, volumul fluidului extracelular cerebral scade prin mişcarea acestuia în fluidul cerebrospinal, care este apoi şuntat în circulaţia sistemică. Ulterior, creierul se adaptează prin pierderea potasiului celular şi a solviţilor organici, care tind să scadă osmolalitatea intracelulară fără câştig substanţial de apă. Dacă hiponatremia persistă, se pierd alţi osmoliţi organici (fosfocreatinină, mioinozitol, acizi aminaţi – taurină, glutamină). Pierderea acestor solviţi duce la scăderea edemului cerebral. Pacienţii la care acest răspuns adaptativ este insuficient, sunt predispuşi la edem cerebral sever în condiţiile unei hiponatremii. Asemenea complicaţii apar mai frecvent la femei (mai ales postoperator) sau pacienţii cu vârste înaintate (după diuretice tiazidice).

În funcţie de debut, hiponatremia poate fi acută sau cronică. Hiponatremia acută se dezvoltă în mai puţin de 48 ore şi poate cauza simptome moderate sau severe în funcţie de magnitudinea modificărilor sodiului. Hiponatremia cronică se dezvoltă într-un interval de peste 48 ore, permiţând creierului să se adapteze la hipo-osmolalitate. Ca urmare a acestei adaptări, manifestările clinice lipsesc sau sunt minore.

Manual de nefrologie

Semnele clinice ale hiperhidratării celulare:

- **digestive**: greaţă, vărsături, repulsie pentru apă (în caz de hiponatremie cu volum extracelular normal sau crescut), sau sete (în caz de deshidratare extracelulară asociată);
- **neuropsihice**: confuzie, fasciculaţii musculare, crampe, uneori delir, agitaţie, comă, sau convulsii generalizate mai importante în hiponatremia severă şi instalată rapid.

Pacienţii cu hiponatremie acută sunt simptomatici, în timp ce pacienţii cu hiponatremie cronică prezintă simptome minime sau sunt asimptomatici.

Stările hiponatremice pot fi cel mai bine evaluate prin aprecierea volumului fluidului extracelular. Hiponatremia poate evolua cu:

1. sodiu total scăzut (hipovolemie)
2. sodiu total crescut (hipervolemie)
3. sodiu normal (euvolemie)

1 Hiponatremia cu hipovolemie (sodiu total scăzut)

Reprezintă 20% din hiponatremiile diagnosticate în spital. Atât apa cât şi sodiul sunt scăzute, dar proporţional, s-a pierdut mai mult sodiu decât apă. Aceste pierderi pot fi:

a) Pierderi extrarenale de sodiu:

- pierderi gastrointestinale (diaree, vărsături, pancreatită, ocluzie intestinală);
- pierderi cutanate (transpiraţii, arsuri);
- hemoragii.

Cea mai obişnuită cauză asociată cu hiponatremia este reprezentată de pierderile digestive prin vărsături cu ingestie concomitentă de apă (apa poate fi absorbită foarte repede, chiar în prezenţa vărsăturilor). În depleţia de volum a fluidului extracelular, tubul proximal reţine corespunzător atât sodiul, cât şi apa, şi ca urmare, concentraţia sodiului urinar este adesea scăzută (<10 mEq/l). Volumul de urină poate fi scăzut (<500 ml/24h).

b) Pierderi renale de sodiu:

- diuretice;
- diureza osmotică (glucoză, uree, manitol);
- insuficienţă mineralocorticoidă;

Manual de nefrologie

- nefrita care pierde sare.

Când rinichiul este sursa pierderilor care antrenează hipovolemia, concentraţia sodiului urinar este >20 mEq/l.

În orice situaţii clinice asociate cu pierderi renale sau extrarenale de apă şi sodiu, când volumul intravascular scade suficient, se eliberează vasopresina. Dacă se asociază cu aport excesiv de apă, limitarea excreţiei renale de apă va fi urmată de retenţie de apă şi hiponatremie.

Folosirea diureticelor este una din cele mai obişnuite cauze de hiponatremie hipovolemică asociată cu sodiu urinar crescut. Unii pacienţi, în special cei care folosesc diuretice tiazidice pot dezvolta hiponatremie severă şi simptomatică. În plus, hipokaliemia asociată diureticelor poate creşte eliberarea de vasopresină, probabil prin modificarea sensibilităţii osmoreceptorilor. Hipokaliemia poate duce la intrarea sodiului în celule pentru menţinerea echilibrului osmotic. Diureticele tiazidice afectează excreţia renală de apă prin blocarea abilităţii rinichiului de a produce o urină diluată. Hiponatremia poate fi severă dacă aportul de solviţi este mic sau aportul de apă este mare. ***Diureticele tiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, inclusiv la cei cu stări edematoase.***

Unele **boli renale intrinseci** pot cauza „nefrită" care pierde sare, prin afectarea în principal a interstiţiului renal: nefrita interstiţială, boala chistică medulară şi parţial obstrucţia tractului urinar. Boala polichistică renală, şi mai rar glomerulonefritele, pot duce la pierdere de sare. Majoritatea acestor pacienţi prezintă o insuficienţă renală moderată spre severă.

2. Hiponatremia euvolemică reprezintă formă cea mai obişnuită (35%) din hiponatremiile întâlnite la pacienţi spitalizaţi şi rezultă din:

- excreţia renală insuficientă de apă;
- în prezenţa aportului continuu de apă.

Incapacitatea de excreţie a apei libere (cauza cea mai comună a hiponatremiei), poate să apară în următoarele condiţii:

- sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH);
- diuretice;
- hipotiroidism;
- deficienţa în glucocorticoizi;
- droguri;
- stări emoţionale, durere;
- insuficienţa respiratorie;

Manual de nefrologie

- respiraţie în presiune pozitivă;
- polidipsie primară.

Sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH)

Acest sindrom apare în condiţiile în care, în ciuda diminuării concentraţiei serice a sodiului, secreţia de ADH persistă şi continuă aportul de apă; aceasta va fi reţinută şi natremia va scădea.

Mecanismele SIADH:

- creştere anormală în producţia hipotalamică de ADH;
- producţie ectopică de ADH tumoral;
- efect ADH–like asupra tubului colector, a unor substanţe exogene (medicamente);
- potenţarea de către unele droguri a efectului tubular renal a ADH.

SIADH se poate întâlni în situaţii variate:

a. boli ale SNC:
   - abcese cerebrale, tumori cerebrale, meningite;
   - hemoragii subarahnoidiene, hematoame subdurale;
   - atacuri cerebrale, traumatisme cerebrale.

b. boli pulmonare:
   - pneumonie bacteriană;
   - insuficienţă respiratorie acută;
   - TBC pulmonară.

c. neoplazii:
   - carcinom pulmonar cu celule mici;
   - carcinom pancreatic;
   - carcinom duodenal.

d. greaţă;

e. status postoperator;

f. droguri: amitriptilină, carbamazepină, clorpropamidă, clofibrat, ciclofosfamidă, vincristină, haloperidol, narcotice, nicotină, tioridazină.

Criteriile de diagnostic ale SIADH:

- hiponatremie hipotonică;
- osmolalitate urinară peste 100 mOsmol/kg;
- absenţa depleţiei volumului extracelular;
- tiroidă normală, funcţie adrenală normală;
- funcţie cardiacă, hepatică şi renală normale;

Manual de nefrologie

- echilibrul acido-bazic normal;
- semne biologice cu valoare diagnostică:
    - scăderea marcată a uricemiei (<140 µmoli/l);
    - scăderea ureei sangvine (<2 µmoli);
    - aceste modificări sunt provocate de diminuarea reabsorbţiei tubulare a acestor substanţe;
    - debitul filtrării glomerulare (DFG) este normal sau uşor crescut.

O situaţie particulară a SIADH este eliberarea ADH în condiţiile în care este coborât pragul de sensibilitate a osmostatului (*resetarea osmostatului*). Pragul osmostatic este nivelul de la care se întrerupe orice secreţie de ADH. Aceşti pacienţi sunt asimptomatici şi nu necesită terapie specifică, ci doar terapia bolii de fond. Concentraţia sodiului plasmatic rămîne stabilă între 125-135 mEq/l. În contrast cu clasicul SIADH, aceşti pacienţi sunt capabili de a dilua normal urina ca răspuns la încărcarea cu apă şi a o concentra, ca urmare a deshidratării. Sindromul se întâlneşte în malnutriţie, TBC, alcoolism.

Anomalii endocrine: hipotiroidism sau insuficienţă adrenală – pot limita diluţia urinară printr-un mecanism vasopresin-independent; ambele situaţii trebuiesc luate în discuţie în cazurile de hiponatremii nediagnosticate, deoarece ele reprezintă cauze reversibile de hiponatremie. Aceste două afecţiuni provoacă o diminuare a debitului cardiac care induce secreţia de ADH. Scăderea debitului cardiac se însoţeşte de o scădere a DFG care participă de asemenea la balanţa hidrică pozitivă. De asemenea, eliberarea gonadotrofinei corionice umane în timpul sarcinii poate fi responsabilă de resetarea la un nivel mai jos a osmostatului, ducând la scăderea concentraţiei sodiului plasmatic cu aproximativ 5mEq/l

Alte cauze de hiponatremie hipoosmolară sunt situaţiile în care hiponatremia poate apare în ciuda supresiei eliberării de ADH şi anume:

Polidipsia primară este o tulburare în care există o stimulare primară a setei. Se observă la anxioşi, la femeile de vârstă medie şi la pacienţii care consumă droguri antipsihotice (produc uscăciunea gurii cu consum crescut de apă). Polidipsia poate apare şi în leziuni hipotalamice (şi leziuni infiltrative de tipul sarcoidozei) care afectează direct centrul setei. Concentraţia sodiului plasmatic este normală sau uşor scăzută în polidipsia primară, deoarece excesul de apă este eliminat. În rare cazuri, aportul de apă depăşeşte 10-15 l/zi şi poate apare hiponatremia, chiar dacă urina eliminată este maximal diluată.

Scăderea marcată a aportului de solviţi combinat cu aport crescut de apă (dieta cu pâine şi ceai şi consumul excesiv de bere)

Pacienţii vârstnici prezintă o abilitate diminuată în excreţia excesului de apă şi pot dezvolta hiponatremie la o dietă cu o cantitate redusă de solviţi (aport redus de proteine şi

Manual de nefrologie

NaCl). Diagnosticul poate fi făcut prin anamneză corectă privind conţinutul dietei şi măsurarea excreţiei osmolale în urina din 24 h, care este redusă în aceste cazuri. Excreţia osmolală normală în urina din 24 h este de aproximativ 600-900 mOsmol/ 24h. Hiponatremia se corectează dacă cantitatea de solviţi din dietă este crescută prin creşterea proteinelor şi a NaCl şi prin scăderea aportului de apă.

Hiponatremia care apare la pacienţii mari băutori de bere este o problemă similară: aport mare de lichid, cu o cantitate mică de solviţi; berea conţine carbohidraţi, dar aceştia nu reprezintă o încărcătură de solviţi pentru rinichi, deoarece ei sunt în final metabolizaţi în CO_2 şi apă.

3. Hiponatremia hipervolemică **(**sodiu total crescut)

Reprezintă aproximativ 20% din pacienţii hiponatremici spitalizaţi. Se întâlneşte în următoarele situaţii:

- insuficienţa cardiacă congestivă;
- ciroza hepatică;
- sindromul nefrotic.

În hiponatremia hipervolemică sunt crescute sodiul total şi apa în organism. Edemul este prezent constant. ***Elementul comun este scăderea volumului intravascular "eficace"*** care stimulează eliberarea de vasopresină, ducând la retenţia de apă, în ciuda creşterii globale de sodiu şi apă. Ca şi în alte cauze de hiponatremie cu hipotonicitate, excreţia insuficientă de apă la nivel renal, acompaniată de aport continuu de apă este motiv de hiponatremie. Edemele rezultă dintr-un defect de excreţie a sodiului. Pacienţii hiponatremici cu stări edematoase au o retenţie renală anormală atât pentru sodiu (producând supraîncărcare volemică extracelulară şi edeme), cât şi pentru apă (producând hiponatremie). În stările edematoase, concentraţia sodiului urinar este frecvent scăzută (<10 mEq/l) deoarece rinichiul reţine anormal sodiul.

Insuficienţa renală cronică avansată sau insuficienţa renală acută pot conduce la hiponatremie hipervolemică. Pentru ca rinichiul să excrete excesul de apă prin producerea unui volum mare de urină diluată este necesară o rată de filtrare glomerulară adecvată. În cazul în care cantitatea de apă nu poate fi filtrată, atunci aceasta nu poate fi excretată. În general, trebuie să se producă o reducere marcată în rata de filtrare glomerulară, în jur de 20% din normal, pentru a produce o problemă serioasă în economia apei. Dacă este totuşi un aport mare de apă, atunci o afectare renală mai mică este suficientă pentru a produce hiponatremie.

Manual de nefrologie

III. Diagnosticul hiponatremiei

Nivelul hiponatremiei care poate cauza semne sau simptome variază cu rata de declin a concentraţiei Na^+ plasmatic şi cu vârsta pacientului. În general, pacienţii adulţi tineri par să tolereze mai bine un anumit nivel de hiponatremie, decât pacienţii vârstnici. **Dezvoltarea acută a hiponatremiei** (în câteva ore) la un **pacient tânăr**, asimptomatic anterior, poate cauza semne şi simptome severe din partea SNC ca: depresie senzorială, convulsii sau moarte, chiar la concentraţii ale Na^+ plasmatic cuprinse între 125 şi 130 mEq/l. Aceasta deoarece capacitatea celulelor creierului de a interveni prin mecanisme de adaptare care să elimine particulele osmotic active, diminuând astfel edemul cerebral care însoţeşte hiponatremia, cere un timp mai lung de la instalarea hiponatremiei. Pe de altă parte, acest mecanism protectiv contra edemului cerebral devine eficient în cazul unei hiponatremii care se dezvoltă în zile sau săptămâni, astfel că o persoană vârstnică se poate prezenta fără manifestări patente, chiar atunci când Na^+ plasmatic este sub 110 mEq/l.

1. Istoricul bolii cercetează eventualele **cauze ale unei depleţii de volum extracelular** (în special vărsături recente) sau date privind diagnosticul de insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, ingestia de tiazidice sau orice alte condiţii sau medicamente incriminate în producerea hiponatremiei. Pentru pacienţii vârstnici sunt importante informaţiile privind **conţinutul dietei în proteine şi NaCl**. Dacă hiponatremia se dezvoltă în spital trebuiesc revăzute **perfuziile intravenoase**: lichidele hipotonice (soluţie salină 0,45%, soluţie Dextroză 5% cu soluţie salină 0,45%) care sunt administrate pentru tratamentul depleţiei de volum extracelular, în postoperator sau la pacienţi care au un factor de risc pentru hiponatremie. Fluidele hipotonice trebuie oprite imediat .

Hiponatremia la vârstnici

Este tulburarea electrolitică cea mai frecventă la pacienţii vârstnici (peste ¼ din pacienţii vârstnici spitalizaţi). Mecanismele posibil implicate sunt: capacitatea scăzută de excreţie a apei, intoxicaţia cu apă în condiţiile terapiei cu diuretice, secreţia crescută de ADH. Incidenţa hiponatremiei la **vârstnicii trataţi cu diuretice** este mai mare la femei. La această anomalie contribuie: depleţia de volum, depleţia de potasiu, inhibiţia abilităţii de diluţie a urinii. Comparativ cu tinerii trataţi cu diuretice, vârstnicii au o susceptibilitate mai mare pentru hiponatremie, posibil legată de producţia scăzută de prostaglandine. De menţionat că drogurile **diuretice şi AINS pot avea un efect aditiv** în apariţia hiponatremiei la vârstnici. **Hiponatremia hipervolemică** este întâlnită de asemenea la vârstnici, insuficienţa cardiacă fiind cauza obişnuită a acestei tulburări. **Hiponatremia euvolemică** poate fi decelată la pacienţii vârstnici, care pot prezenta valori crescute ale ADH în plasmă, în absenţa stimulilor recunoscuţi pentru secreţia de ADH. Prezenţa nivelului crescut de ADH, împreună cu inabilitatea de

Manual de nefrologie

excreţie a apei libere, explică susceptibilitatea acestor pacienţi în numeroase situaţii, în particular postoperator, în prezenţa administrării de narcotice şi a unor cantităţi mari de lichide hipotonice intravenos. Medicaţia antidepresivă creşte riscul de hiponatremie.

CSW (cerebral salt waisting) este un sindrom caracterizat prin pierdere de sodiu asociat cu o leziune intracraniană şi care poate duce la hiponatremie. Este important de a face diagnosticul diferenţial cu SIADH cu care are multe elementa comune. În SIADH întîlnim hiponatremie cu euvolemie, în condiţiile unei funcţii renale, adrenale, tiroidiene, cardiace şi hepatice normale, iar tratamentul constă în restricţie de fluide. CWS se caracterizaeză prin natriureză şi hipovolemie care poate antrena insuficienţă renală funcţională. În aceste condiţii tratamentul constă în umplere volemică cu soluţie salină. Restricţia de fluide ar avea în acest caz un efect dezastruos.

2. Examenul fizic

Hiponatremia poate fi asociată cu o multitudine de patologii subiacente şi poate evolua în prezenţa unui status hipovolemic, normovolemic sau hipervolemic. De aceea se cercetează atent semnele de depleţie de volum ale fluidului extracelular (pliu cutanat persistent, mucoase uscate, hipotensiune ortostatică) sau supraîncărcare de volum (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare, lichid pleural, ascită, zgomot de galop, edeme pretibiale). Aprecierea clinică a volumului fluidelor extracelulare este relativ uşoară la pacientul edematos. Aprecierea clinică este mai dificilă pentru a face distincţia dintre volumul extracelular normal şi depleţia moderată a volumului extracelular. Uneori, în ciuda examenului clinic atent, nu este clar dacă pacientul are depleţie moderată de volum sau SIADH. În acest caz administrarea de soluţie salină 0,9% cu monitorizare atentă a concentraţiei de sodiu şi a statusului volemic poate fi utilă diagnosticului. În depleţia de volum, concentraţia de sodiu se va corecta rapid. În SIADH, concentraţia de sodiu nu se schimbă.

Trebuie evaluată eventualitate unei insuficienţe adrenale sau a unui hipotiroidism care impun corectare hormonală adecvată.

3. Date de laborator

Osmolalitatea serică măsurată scăzută permite excluderea pseudohiponatremiei sau hiponatremia cu creşterea tonicităţii. Osmolalitatea urinară poate da indicaţie privind severitatea deficienţei în diluţia urinară. De exemplu, un pacient cu o osmolalitate urinară de 200 mOsmol/l are o deficienţă mai mică de diluţie a urinii decât un pacient cu o osmolalitate

Manual de nefrologie

urinară de 600 mOsmol/l. Concentraţia sodiului urinar este de asemenea utilă diagnosticului. Sodiul urinar scăzut (<20mEq/l) sugerează o reabsorbţie proximală crescută de sodiu secundară depleţiei de volum extracelular, insuficienţei cardiace congestive, sindromului nefrotic sau cirozei hepatice.

IV. Tratament

Tratamentul hiponatremiei se va conduce ţinând cont de:

1. statusul volemic al pacientului;
2. gradul hiponatremiei;
3. severitatea simptomelor;
4. durata instalării hipoosmolalităţii.

Obiectivele tratamentului hiponatremiei:

- corectarea atentă a concentraţiei sodiului seric faţă de normal;
- corectarea oricărei perturbări în volumul fluidelor extracelulare;
- decelarea şi tratarea cauzei care a dus la excreţia renală deficitară de apă.

Cantitatea de apă în exces este estimată după formula:

Apa în exces = 60% G x [(Natremia /140) – 1]

Excesul de apă liberă poate fi cuantificat *mai precis* utilizând conceptul de ***clearance al apei libere*** (Chen şi col., 2007). În principiu, CAL este echivalent cu volumul de apă din urină (pe o perioadă de timp) care depăşeşte volumul virtual care ar fi necesar pentru eliminarea solviţilor într-o manieră izo-osmolară. Iată o exemplificare de calculare a CAL: pacientul strânge pe o perioadă de 24 de ore 4 litri de urină cu o concentraţie a solviţilor de 70 mOsmol/l. Osmolaritatea serică măsurată concomitent este de 280 mOsmol/l (echivalent al 280 mOsm/kgH_2O) – de 4 ori mai mare decât cea a urinii. Dacă solviţii urinari (total 70 mOsmol/l x 4) ar fi dizolvaţi doar într-un sfert din volumul actual de urină, atunci osmolaritatea urinară serică ar fi egală cu cea urinară. Restul de 3 litri ar fi reprezentaţi de apa pură. Ca urmare, CAL este reprezentat de volumul actual de urină (4 l) minus „volumul de urină izo-osmolar"= 3 litri. Mai precis, deoarece clearance-ul este un parametru exprimat pe unitate de timp, CAL = 3 l/24 ore.

CAL= volumul urinar actual (V) – volumul urinar izo-osmolar (V_{iso}).

Generalizând acest exemplu, se poate calcula volumul virtual de urină izo-osmolară prin determinarea gradului de diluţie sau concentraţie a urinii în comparaţie cu serul:

Manual de nefrologie

$V_{iso} = V \times (U_{osm}/S_{osm})$

unde U_{osm} = osmolaritatea urinară şi S_{osm} = osmolaritatea plasmatică.

După calcularea volumului de urină izo-osmolar (1 litru în exemplul nostru), diferenţa faţă de volumul urinar total ar trebui sa fie compusă din apa lipsită de osmoli, cuantificată în următoarea ecuaţie:

$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})$

În fine, ecuaţia trebuie raportată la timpul de colectare:

$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})$/timp de colectare

Ecuaţia de determinare a CAL poate fi reformulată ţinând cont de tonicitate: U_{osm}/S_{osm} devine $(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$

unde U_{Na} si U_K reprezintă concentraţiile urinare de sodiu şi potasiu, iar S_{Na} = concentraţia serică a sodiului (concentraţia serică a K este de regulă ignorată, contribuţia sa la tonicitatea serică fiind insignifiantă).

Ca urmare, ecuaţia devine:

$CAL = V \times [1 - (U_{Na} + U_K)/S_{Na}]$/timp

Prescrierea restricţiei hidrice poate fi efectuată mai simplu utilizând **raportul electroliţi urinari/electroliţi plasmatici = $(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$**:

Raport ≤ 0,5 (Clearance al apei rezonabil) – aport hidric 1000 ml/zi)

Raport 0,5 – 0,5 -1,0 (Clearance al apei limitat) – aport hidric 500 ml/zi)

Raport ≥ 1,0 (Clearance al apei negativ) – aport hidric 0 ml/zi)

Hiponatremia simptomatică, acută, severă, este o urgenţă medicală, impunând intervenţie terapeutică rapidă (de preferinţă utilizând formula de mai sus; valorile net negative impun un tratament agresiv, de exemplu cu antagonişti de vasopresină; odată ce CAL devine pozitivă, hiponatremia se va ameliora net, sub influenţa efectului aquaretic al antagonistului de vasopresină). **Rapiditatea dezvoltării hiponatremiei este mai importantă decât valoarea actuală a concentraţiei de sodiu.**

a) Pacienţii hipovolemici vor primi soluţii saline izotonice pentru înlocuirea volumului intravascular, corectând astfel cauza eliberării de vasopresină. Atât hiponatremia, cât şi depleţia de volum, răspund la înlocuirea volemică cu soluţie salină izotonică cu normalizarea concentraţiei de sodiu şi restaurarea volumului fluidului extracelular. Corecţia excesivă, rapidă poate duce la *sindromul de demielinizare osmotică.*

Tratamentul hiponatremiei secundară diureticelor tiazidice constă în oprirea diureticelor şi liberalizarea aportului de sodiu. Depleţia de potasiu, prezentă frecvent, trebuie corectată.

Manual de nefrologie

Diureticele tiazidice nu ar mai trebui reluate, deoarece aceşti pacienţi riscă repetarea episoadelor de hiponatremie periculoase.

b) Pacienţii hipervolemici au indicaţie de restricţie de apă (300-400 ml/zi), alături de tratamentul afecţiunii de fond (ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă). La aceasta se adaugă restricţia sodată şi diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid, administrate iv) pentru îndepărtarea edemelor. Demeclociclina (derivat de tetraciclină) poate creşte excreţia de apă liberă prin antagonizarea parţială a acţiunii ADH. ***Epuraţia extrarenală*** este uneori necesară în caz de hiponatremie cu edeme şi insuficienţă renală importantă. **Diureticele tiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, chiar şi la cei cu stări edematoase. Tiazidicele reduc capacitatea rinichiului de a produce o urină diluată şi pot înrăutăţi hiponatremia.**

Este **important de subliniat** că, în absenţa hiponatremiei, nu este indicaţie pentru restricţie de apă. Dacă este prezent doar edemul (supraîncărcare sodică a fluidului extracelular) se recomandă doar restricţie de sodiu. Dacă este hiponatremie şi edem, se restricţionează atât apa cât şi sodiul.

c) Pacienţii euvolemici ridică cele mai dificile probleme de tratament. Corecţia uneori prea rapidă şi exagerată poate induce tulburări neurologice grave.

Pacienţii cu natremia peste 120 mEq /l nu prezintă risc de convulsii, care apar obişnuit sub această valoare. Majoritatea sunt **pacienţi în postoperator,** trataţi cu fluide hipotonice, **vârstnici trataţi cu diuretice** sau **subiecţi cu polidipsie psihogenă.** Mortalitatea prin evenimente neurologice rămâne mare.

Pacienţii cu hiponatremie acută pot tolera mai bine creşterea creşterea Na seric decât pacienţii cu hiponatremie cronică. Pacienţii cu hiponatremie cronică (peste 48 ore) pot dezvolta un sindrom de mielinoliză pontină şi extrapontină în cazul unei corecţii rapide a hiponatremiei. Dezvoltarea mielinolizei (distrucţie neinflamatorie a tecii de mielină) se asociază atât cu rata de corecţie rapidă excesivă (peste 2 mEq/l/h), dar şi cu rata absolută de creştere a concentraţiei de sodiu (mai mare de 20 mEq/l în 24 h). Creşterea rapidă a concentraţiei sodiului plasmatic duce la scoaterea apei din celulele creierului care va antrena diminuarea volumului cerebral sub cel normal, deoarece creierul nu poate să reacumuleze rapid osmoliţii care au fost pierduţi. Mielinoliza este observată la 25 % dintre pacienţii sever hiponatremici după corecţia hiponatremiei.

Manual de nefrologie

Sindromul de demielinizare osmotică se poate dezvolta gradat într-un interval de una până la mai multe zile, după corecţia concentraţiei de sodiu. Simptomele care apar includ fluctuaţii în starea mentală, convulsii, tulburări de deglutiţie, pierderea vederii şi, în cazuri severe, tetraplegia. Frecvent, simptomele sunt ireversibile sau parţial reversibile.

În cazul SIADH, este indicată restricţia de apă (aport total de 300-400 ml/zi) până la identificarea cauzei şi începerea tratamentului specific. Se urmăreşte îndepărtarea oricărei medicaţii care ar putea să interfere cu abilitatea rinichiului de excreţie a apei. În formele simptomatice cu afectare severă a excreţiei de apă se impune aport crescut de solviţi (NaCl tablete, sau uree 30g/zi) sau agenţi care contracarează acţiunea ADH: demeclociclina (inhibitor farmacologic de ADH).

Aquareticele sau antagoniştii receptorilor de vasopresină sunt o nouă clasă terapeutică în tratamentul hiponatremiei euvolemice şi hipervolemice. Aceste droguri blochează legătura arginin vasopresinei la receptorul V2 de pe membrana bazolaterală a celulelor principale din tubul colector. S-a conturat o clasă de medicamente numită „vaptani". Efectul direct al „vaptanilor" constă în creşterea diurezei apoase, avantaj evident faţă de diuretice care pot creşte modest excreţia apei libere. Diureticele pot scădea deasemeni potasiu seric, osmolalitaatea plasmatică, fluxul sanguin renal şi rata de filtrarea flomerulară. Mai mult diureticele pot precipita hipotensiune ortostatică, activarea neurohormonală, norepinefrinei, reninei şi creşte nivelul ureei şi creatininei serice.

De menţionat că literatura de specialitate nu oferă ghiduri sau un consens privind terapia optimă a hiponatremiei. Opţiunile terapeutice au o eficacitate limitată, şi uneori nu sunt bine tolerate. (vezi **Tabel I**)

Hiponatremia acută simptomatică

Pacienţii cu hiponatremie severă, simptomatică (stupoare, comă, convulsii), necesită **monitorizarea în unitatea de urgenţă**. Restricţia de apă, deşi nu este suficientă pentru corectarea hiponatremiei şi ameliorarea simptomelor edemului cerebral, va preveni totuşi înrăutăţirea hiponatremiei. În general, indicaţiile de urgenţă pentru folosirea soluţiei saline hipertonice sunt simptomele de afectare a SNC (depresia severă a statusului mental, convulsii, sau alte dovezi de presiune intracraniană crescută).

Corecţia rapidă este indicată în hiponatremiile acute, apărute într-un interval sub 48 ore, până când se liniştesc convulsiile. Tratamentul trebuie să fie prompt deoarece riscul edemului cerebral acut depăşeşte riscul demielinizării. Obiectivul este de a creşte Na^+ seric cu 2 mmol/l pe oră până dispar fenomenele. Corecţia completă nu este necesară. Trebuie evitată o creştere mai mare de 20 mEq/l în 24 h. Creşterea sodiului prin terapia iv se face prin

Manual de nefrologie

administrarea de sodiu în soluţii mai concentrate decât fluidele din organism. La pacienţii cu hiponatremie diluţională, soluţia izotonică este hipertonică comparativ cu fluidele organismului, dar se recomandă soluţie salină de 3% deoarece eliberează mai mult sodiu pe unitatea de volum de fluid.

Se poate exprima:

Cantitatea de Na (mmol/l) eliberată pe unitate de vol =

[(Na infuzat - Na seric) x vol infuzat] / apa totală + volumul infuzat

Se porneşte de la consideraţiile că Na este distribuit în toată apa din organism şi că nu se pierde şi nu se câştigă nici Na, nici apă decât ceea ce este perfuzat.

Exemplu: pacient de 70 kg, **Natremia = 110 mmol/l**

Apa totală = 0,6 x 70 = 42 l

După această formulă:

1 l de soluţie isotonică (154 mmol/l) va creşte Na cu puţin **peste 1** mmol /l:

(154 - 110) x 1 /(42 + 1),

1 l de soluţie salină de 3% (513 mmol/l) va creşte Na cu **peste 9** mmol/l:

(513 – 110) x 1 / (42 + 1)

Această formulă este orientativă, volumul de distribuţie în care sodiul administrat se repartizează este mai mic decât apa totală, depinzând de rata schimburilor solviţilor intracelulari. Nu s-au luat în calcul sodiul şi apa pierdută prin urină în timpul tratamentului. De aceea Na seric trebuie verificat frecvent în timpul tratamentului.

În hiponatremia acută, tratamentul iniţial ar trebui să fie făcut cu soluţie salină 3% administrat 1-2 ml/kg/h pentru a creşte Na seric cu aproximativ 1-2 mmol/l/h, în primele 2-3 ore, urmat apoi de o corecţie mai lentă (de exemplu, creşterea cu 0,5 mmol/l/h) avînd ca obiectiv o creştere a Na seric care să nu depăşească 10-15 mmol/l/24h. .O rată mai lentă de corecţie în 24 ore ar trebui indicată pentru pacienţii cu risc de mielinoliză (pacienţi cu hipokaliemie, malnutriţie, alcoolism, boală hepatică sau arsuri). Atît răspunsul pacientului la corecţia Na seric, cât şi riscul de desvoltare a mielinolizei este dependent în parte de ritmul în care hiponatremia s-a desvoltat.

Soluţia hipertonică (NaCl 3%) este perfuzată într-un ritm de 1-2 ml/kg corp/oră; diureticele de ansă (furosemidul) cresc excreţia apei libere şi grăbesc revenirea la normal a Na seric. Dacă sunt prezente fenomene neurologice severe (convulsii, obnubilare, comă), NaCl 3% poate fi infuzată cu un ritm de 4-6 ml/kg corp/oră cu monitorizarea electroliţilor serici.

Manual de nefrologie

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau ciroză hepatică, creşterea sodiului trebuie condusă cu atenţie; poate precipita edemul pulmonar acut, de aceea se va asocia cu un diuretic de ansă. Pacienţii cu ciroză hepatică sunt în mod particular susceptibili la complicaţii neurologice când se foloseşte soluţie salină pentru creşterea sodemiei.

Corecţia rapidă a hiponatremiei se impune în anumite circumstanţe:

- la pacientul depletizat (după diuretice sau pierderi gastro-intestinale) prin administrarea de soluţie izotonică. Soluţia salină va creşte la început concentraţia sodiului plasmatic, deoarece este moderat hipertonică faţă de plasmă. Refacerea concomitentă a normovolemiei va îndepărta stimulul hipovolemic pentru eliberarea de ADH, permiţând astfel excreţia rapidă a excesului de apă într-o urină maximal diluată. Este indicată monitorizarea atentă a sodiului plasmatic la aceşti pacienţi.
- la pacienţii cu IRC hemodializaţi, cu un dializat cu o concentraţie mai mare de sodiu: de exemplu, o concentraţie de sodiu în dializat de 145 mEq/l poate creşte sodiul plasmatic de la 110 la 130 mEq/l în patru ore. Aceşti pacienţi pot fi parţial protejaţi împotriva demielinizării osmotice, deoarece îndepărtarea concomitentă a ureei tinde să scadă osmolalitatea plasmatică, înlesnind astfel mişcarea apei în creier şi micşorând gradul contracţiei cerebrale induse de creşterea concentraţiei sodiului plasmatic. La pacienţii cu insuficienţă renală, valori crescute ale ureei pot fi protective împotriva afectării neurologice, ca urmare a corecţiei hiponatremiei.

Hiponatremia cronică simptomatică

Dacă hiponatremia este prezentă de peste 48 ore sau de o durată necunoscută, corecţia trebuie făcută cu atenţie pentru a evita demielinizarea osmotică. Trebuie luate în calcul următoarele aspecte:

- deoarece în hiponatremia cronică severă, apa cerebrală este crescută cu doar 10%, creşterea promptă a nivelului Na^+ seric cu 10%, sau cu aproximativ 10 mEq/l;
- după corecţia iniţială, nu se va depăşi rata de corecţie de 1,0 –1,5 mEq/l /h;
- nu se va creşte Na^+ seric cu mai mult de 15 mEq/l /24 h;
- odată ce creşterea dorită este obţinută, tratamentul constă în restricţie de apă.

Abordarea pacientului cu ***hiponatremie cronică asimptomatică*** este diferită:

- Evaluarea iniţială cu cercetarea unei cauze subjacente;
- **Hipotiroidismul** şi **insuficienţa adrenală** pot fi cauze posibile; dacă se dovedesc, se impune tratament hormonal;

Manual de nefrologie

- Cercetarea atentă a **medicaţiei** posibil incriminate **şi** eventuala ajustare;
- Pentru pacienţii cu **SIADH** cu etiologie neidentificată sau care nu pot fi trataţi se recomandă măsuri conservative:
    - restricţie de fluide;
    - agenţi farmacologici care antagonizează acţiunea vasopresinei la nivelul tubului colector: demeclocicline 300 – 900 mg/zi;
    - antagonişti ai receptorilor vasopresinei (sunt în studiu);
    - Excreţia crescută de solviţi: diuretic de ansă combinat cu aport crescut de sodiu.

Bibliografie

- Chen S, Jalandhara N, Battle D. Evaluation and management of hyponatremia: an emergent role of vasopressin receptor antagonists. Nature Clin Practice Nephrol 2007; 3: 82-95
- Moulin B, Peraldi MN (eds). Nephrologie. Ellipses, Paris 2005
- Parikh C, Kumar S, Berl T. Disorders of water metabolism. . In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003
- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers 1999.

Manual de nefrologie

Tabel 1. Avantajele şi dezavantajele tratamentului convenţional în hiponatremie

Tratament	**Avantaje**	**Dezavantaje**
Restricţie de fluide	Eficient, ieftin	Noncomplianţa pacienţilor
Demeclociclina	eficient	Retenţie azotată reversibilă, nefrotoxicitate, poliurie
Diuretice de ansă + aport de sare	Eficient la unii pacienţi	Dezechilibrul între acţiunea diureticului şi ingestia de sare poate duce la depleţie sau la supraîncărcare de volum
Uree	eficient	Intoleranţă digestivă, la doze mari-azotemie
Soluţie salină hipertonă ± administrare de diuretice de ansă	Corectează concentraţia de sodiu seric	Rata de corecţie este variabilă şi controlul dificil; corecţia rapidă şi excesivă se asociază cu mielinoliză

Manual de nefrologie